

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

El cuerpo de la cápsula es color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra

La tapa de la cápsula es azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Micofenolato mofetilo Teva, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante allogénico renal, cardíaco o hepático.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

#### Uso en trasplante renal:

Adultos: el inicio de la administración de Micofenolato mofetilo Teva por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas de Micofenolato mofetilo Teva deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m<sup>2</sup> como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir Micofenolato mofetilo Teva cápsulas a una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir Micofenolato mofetilo Teva cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Niños (<2 años): existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

#### Uso en trasplante cardíaco:

Adultos: el inicio de la administración de Micofenolato mofetilo Teva por vía oral debe realizarse en

los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático:

Adultos: se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, comenzando posteriormente la administración de Micofenolato mofetilo Teva oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco o hepático.

Uso en insuficiencia renal:

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $<25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en insuficiencia hepática grave:

Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis. No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo:

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Micofenolato mofetilo Teva tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad a micofenolato mofetilo (ver sección 4.8). Por lo tanto, Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a micofenolato mofetilo o ácido micofenólico.

Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Micofenolato mofetilo Teva presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros

tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato mofetilo Teva, tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente: los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Micofenolato mofetilo Teva, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micofenolato mofetilo Teva se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato mofetilo induce una AEP. La AEP se puede resolver con una reducción de la dosis o con el cese del tratamiento con Micofenolato de mofetilo Teva. Cambios en el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo Teva, sólo se deben llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Debido a que se ha asociado al micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenolato mofetilo Teva debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato mofetilo Teva es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH). Por lo que, en teoría, debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Se recomienda que no se debe administrar Micofenolato mofetilo Teva al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración concomitante no se ha estudiado.

Teniendo en cuenta la reducción significativa en el área bajo la curva (AUC) o del MPA que produce

la colestiramina, la administración concomitante de Micofenolato mofetilo Teva y medicamentos que interfieran en la recirculación enterohepática exige precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de Micofenolato mofetilo Teva.

No se ha establecido beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver además sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir: se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó una disminución en la exposición del ácido micofenólico (AMF), cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato de mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Estos datos respaldan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato de mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato de mofetilo con IBPs.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina (tres veces al día) durante 4 días, se observó la disminución del AUC (área bajo la curva) del MPA en un 40 % (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato mofetilo.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática: se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato mofetilo.

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30 %.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) produzca un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con Micofenolato mofetilo Teva y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de micofenolato mofetilo (ver además sección

5.2).

Rifampicina: en pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y rifampicina dió lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18 % al 70 % ( $AUC_{0-12\text{ h}}$ ). Se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de Micofenolato mofetilo Teva en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de micofenolato mofetilo con CsA redujo la exposición al MPA en un 30-50 % en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

Sevelamer: La administración concomitante de micofenolato mofetilo con sevelamer disminuyó la  $C_{\text{max}}$  del MPA y el  $AUC_{0-12}$  en un 30 % y 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Micofenolato mofetilo Teva al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de micofenolato mofetilo con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacino y metronidazol: no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30 % tras una dosis única de micofenolato mofetilo.

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En los pacientes trasplantados de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial del MPA se reduce sobre un 50% en los días inmediatamente después del inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de antibióticos y cesa a los pocos días de su suspensión. Un cambio en la dosis inicial, puede no modificar la exposición total al MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, no debería ser necesario un cambio en la dosis de Micofenolato Mofetilo Teva. Sin embargo, se debe realizar un estrecho seguimiento clínico durante la combinación y poco después del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la  $C_{\text{max}}$  del MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

Otras interacciones: la administración conjunta de probenecida y micofenolato mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver también sección 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Embarazo:

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva hasta disponer de una prueba

de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con micofenolato mofetilo (ver sección 4.5). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Micofenolato mofetilo Teva durante el embarazo y debería reservarse para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. Micofenolato mofetilo Teva solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Hay datos limitados del uso de micofenolato mofetilo en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han notificado malformaciones congénitas que incluyen malformaciones en los oídos, es decir formación anormal o ausencia del oído externo/medio en niños de pacientes expuestos a micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

#### Lactancia:

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en madres en periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Las siguientes reacciones adversas incluyen las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos:

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos y hay indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

#### Tumores Malignos:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de tumores malignos en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

#### Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un estudio clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los

18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas al fármaco debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben Micofenolato mofetilo Teva como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan bajo el encabezamiento de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $\leq 1/10.000$ ), no conocidas (no se puede valorar con los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, notificadas en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides**

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos de la linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertensión, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-



	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simple, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos	Muy frecuentes	-

psiquiátricos	Frecuentes	Agitación, confusión depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
---------------	------------	--

Nota: 501 (2 g diarios de micofenolato mofetilo), 289 (3 g diarios de micofenolato mofetilo) y 277 (2 g diarios de micofenolato mofetilo intravenoso/3 g diarios de micofenolato mofetilo oral) pacientes fueron tratados en estudios en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización: los tipos de reacciones adversas notificadas tras la comercialización de micofenolato mofetilo, son similares a las observadas en los estudios controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen reacciones adversas adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias, si se conocen, dentro de paréntesis.

Gastrointestinal: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis incluyendo colitis por citomegalovirus ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato mofetilo Teva. Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ) y neutropenia; por lo tanto se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han sido fatales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se ha notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). En pacientes tratados con micofenolato mofetilo se han observado casos aislados de una morfología anormal de los neutrófilos, incluido la anomalía adquirida por Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis sanguíneo, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en los pacientes inmunodeprimidos que son tratados con Micofenolato Mofetilo Teva.

Hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos congénitos: ver detalles adicionales en la sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas.

En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de Micofenolato mofetilo Teva (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC: L04AA06

#### **Mecanismo de acción**

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosin monofosfato deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{\text{máx}}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

#### **Distribución**

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 – 12 horas de la administración. Con la co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

#### **Biotransformación**

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa, para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica.

#### **Eliminación**

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (<1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa; un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (>100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo.

En el postoperatorio inmediato (<40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una  $C_{max}$  aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

#### Insuficiencia renal:

En un estudio de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular <25 mlmin<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup>), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28–75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3–6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

En pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12 h) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del AUC (0-12 h) del MPAG fue 2–3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de Micofenolato mofetilo Teva.

#### Insuficiencia hepática:

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

#### Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de micofenolato mofetilo en pacientes ancianos.

#### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5). En un estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el

que se administraban conjuntamente micofenolato mofetilo (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato mofetilo en la acción de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de hormona luteneizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no fue tumorogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p.ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup>. La exposición sistémica a esta dosis representa 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

En los estudios teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorciones fetales y malformaciones con 6 mgkg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> en la rata (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y 90 mgkg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> en el conejo (incluyendo anormalidades cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles son aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Contenido de la cápsula:

Almidón pregelatinizado (maíz)

Povidona K-30

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Envoltura de la cápsula:

*Tapa:*

Carmín índigo (E132)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

*Cuerpo:*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol e hidróxido potásico.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PVdC-aluminio transparentes en tamaños de envase de 100 ó 300 o 100 x 1 cápsulas por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Dado que se ha demostrado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo ha sido teratogénico en ratas y conejos, no deben abrirse o triturarse las cápsulas de Micofenolato mofetilo Teva. Debe evitarse la inhalación o contacto directo con la piel o las membranas mucosas del polvo contenido en las cápsulas.. En caso de contacto, se debe utilizar jabón y agua para lavar a fondo y se deben aclarar los ojos con agua corriente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3452 DR Utrecht

Holanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)

EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)

EU/1/07/439/006 (100 x 1 cápsulas)

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 Febrero 2008

Fecha de la primera revalidación: 19 Noviembre 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenoleto mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

Micofenoleto mofetilo Teva comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Micofenoleto mofetilo Teva en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Micofenoleto mofetilo Teva debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

#### Uso en trasplante renal:

Adultos: el inicio de la administración de Micofenoleto mofetilo Teva por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de Micofenoleto mofetilo Teva deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup>, a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Niños (<2 años): existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

#### Uso en trasplante cardíaco:

Adultos: el inicio de la administración de Micofenoleto mofetilo Teva por vía oral debe realizarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrada dos veces al día (dosis diaria de 3 g).



Niños y adolescentes: No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático:

Adultos: se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, comenzando posteriormente la administración de Micofenolato mofetilo Teva oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en pacientes de edad avanzada (> 65 años):

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Uso en insuficiencia renal:

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $<25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en insuficiencia hepática grave:

Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajuste de dosis. No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo:

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Micofenolato mofetilo Teva tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad a micofenolato mofetilo (ver sección 4.8). Por lo tanto, Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a micofenolato mofetilo o ácido micofenólico.

Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Micofenolato mofetilo Teva, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor

de protección alto.

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con Micofenoleto mofetilo Teva que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

La supresión excesiva del sistema inmunitario aumenta la vulnerabilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8).

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenoleto mofetilo Teva, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deberán tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Micofenoleto mofetilo Teva debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Micofenoleto mofetilo Teva, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micofenoleto mofetilo Teva se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con Micofenoleto mofetilo Teva si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato mofetilo induce una AEP. La AEP se puede resolver con una reducción de la dosis o con el cese del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. Cambios en el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo Teva, sólo se deben llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con Micofenoleto mofetilo Teva las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Debido a que se ha asociado al micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenoleto mofetilo Teva debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenoleto mofetilo Teva es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH). Por lo que, en teoría, debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Se recomienda que no se debe administrar Micofenolato mofetilo Teva al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración concomitante no se ha estudiado.

Teniendo en cuenta la reducción significativa en el área bajo la curva (AUC) o del MPA que produce la colestiramina, la administración concomitante de Micofenoleto mofetilo Teva y medicamentos que

interfieran en la recirculación enterohepática exige precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de Micofenoleto mofetilo Teva.

No se ha establecido el beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver además sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir: se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó una disminución en la exposición del ácido micofenólico (AMF), cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato de mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Estos datos respaldan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato de mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato de mofetilo con IBPs.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina (tres veces al día) durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 % (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia micofenolato mofetilo.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática: se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato mofetilo.

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30 %.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) produzca un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con Micofenoleto mofetilo Teva y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de micofenolato mofetilo (ver además sección 5.2).

Rifampicina: en pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Micofenolato mofetilo Teva y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18 % al 70 % ( $AUC_{0-12\text{ h}}$ ). Se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de Micofenolato mofetilo Teva en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de micofenolato mofetilo con CsA redujo la exposición al MPA en un 30-50 % en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

Sevelamer: La administración concomitante de micofenolato mofetilo con sevelamer disminuyó la  $C_{\text{max}}$  del MPA y el  $AUC_{0-12}$  en un 30 % y 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Micofenolato mofetilo Teva al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de micofenolato mofetilo con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacino y metronidazol: no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30 % tras una dosis única de micofenolato mofetilo.

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En los pacientes trasplantados de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial del MPA se reduce sobre un 50% en los días inmediatamente después del inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de antibióticos y cesa a los pocos días de su suspensión. Un cambio en la dosis inicial, puede no modificar la exposición total al MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, no debería ser necesario un cambio en la dosis de Micofenolato Mofetilo Teva. Sin embargo, se debe realizar un estrecho seguimiento clínico durante la combinación y poco después del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la  $C_{\text{max}}$  del MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

Otras interacciones: la administración conjunta de probenecida y micofenolato mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver también sección 4.4).

## **4.6 Embarazo y lactancia**

Embarazo:

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de

comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con micofenolato mofetilo (ver sección 4.5). Debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Micofenoleto mofetilo Teva durante el embarazo y debería reservarse para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. Micofenoleto mofetilo Teva solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Hay datos limitados del uso de micofenolato mofetilo en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han notificado malformaciones congénitas que incluyen malformaciones en los oídos, es decir formación anormal o ausencia del oído externo/medio en niños de pacientes expuestos al micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

#### **Lactancia:**

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenoleto mofetilo Teva está contraindicado en madres en periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Las siguientes reacciones adversas incluyen las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos:

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos y hay indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

#### Tumores malignos:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de tumores malignos en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

#### Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes transplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas, este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) juntos con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un estudio clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los

18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años):

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben Micofenolato mofetilo Teva como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

#### Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan bajo el encabezamiento de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $\leq 1/10.000$ ), no conocidas (no se puede valorar con los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, notificadas en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides**

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Exploraciones complementarias	Muy	-
	Frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida
Trastornos cardíacos	Muy	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonia, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos	Muy	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas

gastrointestinales	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simple, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio

Nota: .501 (2 g diarios de micofenolato mofetilo), 289 (3 g diarios de micofenolato mofetilo) y 277 (2 g diarios de micofenolato mofetilo intravenoso/3 g diarios de micofenolato mofetilo oral) pacientes fueron tratados en estudios en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización: los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de micofenolato mofetilo, son similares a las observadas en los estudios

controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias si se conocen, dentro de paréntesis.

Aparato digestivo: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis incluyendo colitis por citomegalovirus, ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: Se han comunicado ocasionalmente casos de infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato mofetilo Teva. Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), y neutropenia por lo tanto se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han sido fatales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se ha notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo se han observado casos aislados de una morfología anormal de los neutrófilos, incluido la anomalía adquirida por Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis sanguíneo, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en los pacientes inmunodeprimidos que son tratados con Micofenolato Mofetilo Teva.

Hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos congénitos: ver detalles adicionales en la sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de Micofenolato mofetilo Teva (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por



hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina pueden eliminar el MPA disminuyendo la re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores código ATC L04AA06

#### **Mecanismo de acción**

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosin monofosfato deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### **Distribución**

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{\text{máx}}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

#### **Distribución**

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6–12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

#### **Biotransformación**

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil transferasa, para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica.

#### **Eliminación**

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa; un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (>100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo.

En el postoperatorio inmediato (<40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a

trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % mas bajo y una  $C_{max}$  aproximadamente un 40 % mas baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

#### Insuficiencia renal:

En un estudio de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $<25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28–75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3–6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos disponibles sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

En pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12 h) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del AUC (0-12 h) del MPAG fue 2–3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de Micofenolato mofetilo Teva.

#### Insuficiencia hepática:

En voluntarios con cirrosis alcohólica los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con  $600 \text{ mg/m}^2$  de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años):

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de micofenolato mofetilo en pacientes ancianos.

#### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5). En un estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato mofetilo (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato mofetilo en la acción de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de hormona luteneizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no fue tumorogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2 a 3 veces la

exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de

2 g/ día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/ día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p.ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg  $\text{kg}^{-1}$  día<sup>-1</sup>. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg  $\text{kg}^{-1}$  día<sup>-1</sup> causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

En los estudios teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorpciones fetales y malformaciones con 6 mg  $\text{kg}^{-1}$  día<sup>-1</sup> en la rata (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y 90 mg  $\text{kg}^{-1}$  día<sup>-1</sup> en el conejo (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles son aproximadamente equivalentes o menores a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo comprimido:  
Celulosa microcristalina  
Povidona K-30  
Estearato de magnesio  
Croscarmelosa sódica

Recubrimiento del comprimido:  
Hipromelosa (HPMC 2910)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (PEG 400)  
Talco  
Laca aluminio índigo carmín (E 132)  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blisters de PVC/PVdC-aluminio transparentes en tamaños de envase de 50 ó 150 o 50 x 1 comprimidos por estuche. Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Dado que se ha demostrado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo en ratas y conejos, Micofenoleto mofetilo Teva Comprimidos recubiertos con película no deben triturarse..

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 Febrero 2008  
Fecha de la primera revalidación: 19 Noviembre 2012

## **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H- 4042  
Hungria

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex  
BN22 9AG  
Reino Unido

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes Periódicos de Seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgo (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
Cartonaje

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas  
300 cápsulas  
100 x 1 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas de Micofenolato mofetilo Teva deben manipularse con cuidado  
No abrir o triturar las cápsulas y respirar el polvo del interior de las cápsulas o permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON**

<b>EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)  
EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)  
EU/1/07/439/006(100 x 1 cápsulas)

<b>13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE</b>
--

Lote

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg Cápsulas

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE APARECER EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS</b>
--

<b>Lámina del Blister</b>
---------------------------

<b>1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO</b>
--

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG  
Micofenolato mofetilo

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Teva Pharma B.V.

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

<b>4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE</b>
---

Lote

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTONAJE**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 comprimidos  
150 comprimidos  
50 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Los comprimidos recubiertos de Micofenolato mofetilo Teva deben manipularse con cuidado  
No triturar los comprimidos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON**

<b>EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

<b>13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE</b>
--

Lote

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg Comprimidos recubiertos con película

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE APARECER EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS</b>
--

<b>Lámina del Blister</b>
---------------------------

<b>1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO</b>
--

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película  
EFG  
Micofenolato mofetilo

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Teva Pharma B.V.

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

<b>4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE</b>
---

Lote

<b>5. OTROS</b>
-----------------

## **B. PROSPECTO**



**Prospecto: Información Para El Usuario**  
**Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG**  
Micofenolato mofetilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no enumerado en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva
3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación Micofenolato mofetilo Teva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza**

Micofenolato mofetilo Teva es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.

El principio activo de este medicamento es el micofenolato mofetilo.

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir ciclosporina y corticosteroides).

**2. Qué necesita saber antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva**

**No tome Micofenolato mofetilo Teva**

- si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de Micofenolato mofetilo Teva.
- si está en periodo de lactancia.

**Advertencias y precauciones**

Informe a su médico inmediatamente:

- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene, o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlceras de estómago.
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva.

Micofenolato mofetilo Teva reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

### **Niños y adolescentes**

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza en niños y adolescentes (entre 2 y 18 años) para prevenir un rechazo a un trasplante de riñón.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado en niños ni adolescentes (entre 2 y 18 años) para trasplante de corazón o hígado.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado nunca en niños menores de 2 años.

### **Uso de Micofenolato mofetilo Teva con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión), quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

### **Embarazo y lactancia**

Tomar Micofenolato mofetilo Teva durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar Micofenolato mofetilo Teva para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No tome Micofenolato mofetilo Teva si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada (a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
- Durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Micofenolato mofetilo Teva

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva.

Se considera que no es susceptible de quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es post-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

### **Conducción y uso de máquinas**

Micofenolato mofetilo Teva no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar máquinas.

### **3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Micofenolato mofetilo Teva indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Micofenolato mofetilo Teva es la siguiente:

#### **Trasplante de Riñón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 8 cápsulas (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 4 cápsulas por la mañana y otras 4 cápsulas por la noche.

##### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día.

#### **Trasplante de Corazón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

#### **Trasplante de Hígado**

##### Adultos:

La primera dosis de Micofenolato mofetilo Teva oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

**Forma de uso y vía de administración**

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No las rompa ni las triture y no tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto. Evite el contacto con el polvo que se derrame de las cápsulas dañadas. Si se rompe o abre accidentalmente una cápsula, lávese la piel con agua y jabón. Si le entra polvo en los ojos o en la boca, enjuáguelos abundantemente con mucha agua corriente.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir que su cuerpo rechace el órgano trasplantado.

**Si toma más Micofenolato mofetilo Teva del que debiera**

Es importante no tomar demasiadas cápsulas. Si toma más cápsulas de las que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguna, contacte con su médico o con el al departamento de urgencias del hospital más cercano.

**Si olvidó tomar Micofenolato mofetilo Teva**

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva**

No deje de tomar Micofenolato mofetilo Teva aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

- Diarrea, vómitos, náuseas
- Disminución de las cantidades normales de las diferentes células sanguíneas, que pueden resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, falta de aliento y debilidad
- 
- Infecciones bacterianas, fúngicas y virales del tracto digestivo y urinario, herpes labiales y herpes zoster.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

- Cambios en los diferentes parámetros de laboratorio, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas, parámetros renales tales como creatinina, potasio, azúcar en sangre, lípidos en la sangre, colesterol, fosfatos, magnesio, calcio y ácido úrico.
- Problemas en los riñones con niveles aumentados de urea.
- Trastornos del sistema digestivo tales como estreñimiento, indigestión, flatulencia, eructos, encías hinchadas, inflamación de la boca, esófago, estómago, intestino, hígado o páncreas y sangrado gastrointestinal.
- Convulsiones, aumento de tensión en los músculos, espasmos y debilidad muscular, dolor de articulaciones.
- Insomnio, mareos y dolor de cabeza, hormigueo y adormecimiento, cambio en el sentido del

- gusto, pérdida de apetito, pérdida de apetito
- Inflamación e infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal, dolor de garganta, inflamación de los senos nasales, goteo y picor de nariz.
- Cáncer de piel o crecimiento de la piel no canceroso e infecciones fúngicas de la piel y vagina.
- Cambios en la presión sanguínea, latido cardíaco más rápido, dilatación de los vasos sanguíneos.
- Retención de fluidos en el cuerpo, fiebre, malestar, sueño profundo (letargia) y debilidad.
- Inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

- Crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- Inflamación o infecciones del corazón y sus válvulas y de la membrana que cubre el cerebro y la médula espinal.

*Desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

- Reacciones de hipersensibilidad (alergia)

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Micofenolato mofetilo Teva después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Micofenolato mofetilo Teva:**

- El principio activo es micofenolato mofetilo. Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona K-30

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Envoltura de la cápsula:

*Tapa:*

Carmín índigo (E 132)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

*Cuerpo:*

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido potásico.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cápsulas duras:

Cuerpo: color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra

Tapa: azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras se encuentra disponible en envases blister de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 100 o 300 o 100 x 1 cápsulas por estuche.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases

### **Titular de la Autorización de Comercialización y Responsables de la fabricación**

#### **Titular de la Autorización de Comercialización:**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holanda

#### **Responsables de la fabricación**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Hungría

Teva UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG

Reino Unido

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holanda

TEVA Santé SA

Rue Bellocier

89107 Sens

Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Телефон: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o  
Telephone: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: (49) 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti  
esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Telephone: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Telephone: (33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Telephone: +39 028917981

**Lietuva**

UAB “Sicor Biotech”  
Telephone: +370 5 266 02 03

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Tél: +49 731 402 02

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 1 288 6400

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Τηλ: +356 21 419 070/1/2

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertfiebs-GmbH  
Tel: +43 (0) 1 970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
Telephone: +(48) 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Telephone: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 5890 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: +46 (0) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: +44 1977628500

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

**Prospecto: Información Para El Usuario****Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Micofenolato mofetilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no enumerado en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva
3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva
4. Posibles reacciones adversas
5. Cómo conservar Micofenolato mofetilo Teva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza**

Micofenolato mofetilo Teva es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.



El principio activo de este medicamento es el micofenolato mofetilo.

Los comprimidos de Micofenolato mofetilo Teva se utilizan para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir ciclosporina y corticosteroides).

## **2. Qué necesita saber antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva**

### **No tome Micofenolato mofetilo Teva**

- si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o cualquiera de los demás componentes de Micofenolato mofetilo Teva
- si está en periodo de lactancia.

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico inmediatamente:

- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlceras de estómago.
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva.

Micofenolato mofetilo Teva reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) llevando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con un factor de protección alto.

### **Niños y adolescents**

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza en niños y adolescents (entre 2 y 18 años) para prevenir un rechazo a un trasplante de riñón.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado en niños ni adolescents (entre 2 y 18 años) para trasplante de corazón o hígado.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado nunca en niños menores de 2 años.

### **Uso de Micofenolato mofetilo Teva con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión), quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

### **Embarazo y lactancia**

Tomar Micofenolato mofetilo Teva durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar Micofenolato mofetilo Teva para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No tome Micofenolato mofetilo Teva si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada (a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
- Durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Micofenolato mofetilo Teva

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva.

Se considera que no es susceptible de quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es post-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

### **Conducción y uso de máquinas**

Micofenolato mofetilo Teva no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

### **3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Micofenolato mofetilo Teva indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Micofenolato mofetilo Teva es la siguiente:

### **Trasplante de Riñón**

#### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 4 comprimidos (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 comprimidos por la noche.

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día.

### **Trasplante de Corazón**

#### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

### **Trasplante de Hígado**

#### Adultos:

La primera dosis de Micofenolato mofetilo Teva oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

### **Forma de uso y vía de administración**

Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No los rompa ni los triture.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir que su cuerpo rechace el órgano transplantado.

### **Si toma más Micofenolato mofetilo Teva del que debiera**

Es importante no tomar demasiados comprimidos. Si toma más comprimidos de los que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguno, contacte con su médico o con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

### **Si olvidó tomar Micofenolato mofetilo Teva**

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva**

No deje de tomar Micofenolato mofetilo Teva aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano transplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos en algunos pacientes, aunque no todas las personas los sufran.

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

- Diarrea, vómitos, náuseas
- Disminución de las cantidades normales de las diferentes células sanguíneas, que pueden resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, falta de aliento y debilidad
- Infecciones bacterianas, fúngicas y virales del tracto digestivo y urinario, herpes labiales y herpes zoster.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

- Cambios en los diferentes parámetros de laboratorio, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas, parámetros renales tales como creatinina, potasio, azúcar en sangre, lípidos en la sangre, colesterol, fosfatos, magnesio, calcio y ácido úrico.
- Problemas en los riñones con niveles aumentados de urea
- Trastornos del sistema digestivo tales como estreñimiento, indigestión, flatulencia, encías hinchadas, inflamación de la boca, esófago, estómago, intestino, hígado o páncreas y sangrado gastrointestinal.
- Convulsiones, aumento de tensión en los músculos, espasmos y debilidad muscular, dolor de articulaciones.
- Insomnio, mareos y dolor de cabeza, hormigueo y adormecimiento, cambio en el sentido del gusto, pérdida de apetito, pérdida de peso
- Inflamación e infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal, dolor de garganta, inflamación de los senos nasales, goteo y picor de nariz.
- Cáncer de piel o crecimiento de la piel no canceroso e infecciones fúngicas de la piel y vagina.
- Cambios en la presión sanguínea, latido cardíaco más rápido, dilatación de los vasos sanguíneos.
- Retención de fluidos en el cuerpo, fiebre, malestar, sueño profundo (letargia) y debilidad.
- Inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

- Crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- Inflamación o infecciones del corazón y sus válvulas y de la membrana que cubre el cerebro y la médula espinal.

*Desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

- Reacciones de hipersensibilidad (alergia)

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

No utilice Micofenolato mofetilo Teva después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y

el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Micofenolato mofetilo Teva:**

El principio activo es micofenolato mofetilo. Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Povidona K-30

Estearato de magnesio

Croscarmelosa sódica

Recubrimiento del comprimido:

Hipromellosa (HPMC 2910)

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol (PEG 400)

Talco

Laca de aluminio carmín índigo (E 132)

Oxido de hierro negro (E 172)

Oxido de hierro rojo (E 172)

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película, púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película se encuentra disponible en: envases blister de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 50 o 150 o 50 x 1 comprimidos por estuche.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la Autorización de Comercialización y Responsables de la fabricación**

#### **Titular de la Autorización de Comercialización:**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holanda

#### **Responsables de la fabricación**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042  
Hungria

Teva UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Reino Unido

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB “Sicor Biotech”  
Telephone: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Телефон: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Tél: +49 731 402 02

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o  
Telephone: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 1 288 6400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Tηλ: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB  
Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertiefbs-GmbH  
Tel: +43 (0) 1 970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Telephone: +(34) 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
Telephone: +(48) 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Telephone: (33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Telephone: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Telephone: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 5890 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: +46 (0) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: +44 1977628500

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>